

WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM Internationales Büro

INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation 5:

C07D 237/14, A61K 31/50

(11) Internationale Veröffentlichungsnummer:

WO 92/06963

Veröffentlichungsdatum:

(43) Internationales

30. April 1992 (30.04.92)

(21) Internationales Aktenzeichen:

PCT/EP91/01942

A1

(22) Internationales Anmeldedatum: 12. Oktober 1991 (12.10.91)

(30) Prioritätsdaten:

3306/90-2

16. Oktober 1990 (16.10.90)

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): BYK GULDEN LOMBERG CHEMISCHE FABRIK GMBH [DE/DE]; Byk-Gulden-Str. 2, Postfach 10 03 10, D-7750 Konstanz (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): AMSCHLER, Hermann [DE/DE]; Hohenhewenstr. 19, D-7760 Radolfzell (DE).

(72) Erfinder (für alle Bestimmungsstaaten ausser CA US): FIGA-LA, Volker; Am Hochfürst 2, D-7753 Allensbach 4 (DE). FLOCKERZI, Dieter; Ackerweg 26, D-7753 Allensbach (DE). ULRICH, Wolf-Rüdiger; Hebelstr. 3, D-7750 Konstanz (DE). BEUME, Rolf; Bohlstr. 13, D-7750 Konstanz (DE). 7750 Konstanz 18 (DE). HÄFNER, Dietrich; Beethovenstr. 5, D-7750 Konstanz (DE). HANAUER, Guido; Hasenhof 7, D-7752 Reichenau (DE). ELTZE, Manfrid; Schützenstr. 20, D-7750 Konstanz (DE). SCHUDT, Christian; Hoheneggstr. 102, D-7750 Konstanz (DE). KILIAN, Ulrich; Am Dachsberg 18, D-7752 Reichenau 2 (DE).

(74) Gemeinsamer Vertreter: BYK GULDEN LOMBERG CHEMISCHE FABRIK GMBH; Byk-Gulden-Str. 2, Postfach 10 03 10, D-7750 Konstanz (DE).

(81) Bestimmungsstaaten: AT (europäisches Patent), AU, BE (europäisches Patent), CA, CH (europäisches Patent), CS, DE, DE (europäisches Patent), DK (europäisches Patent), ES (europäisches Patent), FI, FR (europäisches Patent), GB (europäisches Patent), GR (europäisches Patent), HU, IT (europäisches Patent), JP, KR, LU (europäisches Patent), HU, IT (europäisches Patent), JP, KR, LU (europäisches Patent), LU (europäisches Patent), LU (europäisches Patent), LU (europäisches Patent), LU (europäisches Patent ropäisches Patent), NL (europäisches Patent), NO, PL, SE (europäisches Patent), SU+,US.

Veröffentlicht

Mit internationalem Recherchenbericht.

(54) Title: ARYLPYRIDAZINONES

(54) Bezeichnung: ARYLPYRIDAZINONE

$$\begin{array}{c|c}
R1 & & H \\
R2 & & & & \\
\end{array}$$

(57) Abstract

Disclosed are new compounds of general formula (I), in which one of the substituents R1 and R2 is a methoxy, difluoromethoxy or ethoxy group and the other is a C4-C7 cycloalkoxy or C3-C7 cycloalkylmethoxy group, as well as the salts formed by these compounds with bases. The compounds are suitable for use as active ingredients in bronchospasmolytics.

(57) Zusammenfassung

Verbindungen der allgemeinen Formel (I), worin einer der Substituenten R1 und R2 Methoxy, Difluormethoxy oder Ethoxy und der andere C4-C7-Cycloalkoxy oder C3-C7-Cycloalkylmethoxy bedeutet, und ihre Salze mit Basen sind neu und eignen sich als bronchospasmolytische Wirkstoffe.

+ BESTIMMUNGEN DER "SU"

Die Bestimmung der "SU" hat Wirkung in der Russischen Föderation. Es ist noch nicht bekannt, ob solche Bestimmungen in anderen Staaten der ehemaligen Sowjetunion Wirkung haben.

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Code, die zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AT	Österreich	ES	Spanien	ML	Mali
AU	Australien	FI	Finnland	MN	Mongolci
88	Barbados	FR	Frankreich	MR	Mauritanien
BE	Belgien	GA	Gabon	MW	Malawi
BF	Burkina Faso	GB	Vereinigtes Königreich	NL	Niederlande
BC	Bulgarien	GN	Guinca	NO	Norwegen
BJ	Benin	GR	Griechenland	PL	Polen
BR	Brasilien	HU	Ungaro	RO	Rumänien
CA	Kanada	IT	Italien	SD	Sudan
CF	Zentrale Afrikanische Republik	JP	Japan	SE	Schweden
CC	Kongo	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	SN	Senegal
CH	Schweiz	KR	Republik Korea	su+	Soviet Union
CI	Côte d'Ivoire	LI	Liechtenstein	TD	Tschad
CM	Kameron	LK	Sri Lanka	TG	Togo
cs	Tschechoslowakci	LU	Luxemburg	US	Vereinigte Staaten von Amerik
DE	Deutschland	MC	Monaco		
DK	Dänemark	MG	Madagaskar		

Arylpyridazinone

Technisches Gebiet

Die Erfindung betrifft 6-Aryl-3[2H]pyridazinone, ihre Herstellung, Verwendung und sie enthaltende Arzneimittel.

Stand der Technik

Aus dem europäischen Patent 163 965 sind bestimmte Pyridazinone bekannt, die eine bronchospasmolytische und/oder cardiotonische Wirkung besitzen.

Beschreibung der Erfindung

Es wurde gefunden, daß die nachstehend beschriebenen 6-Aryl-3[2H]pyridazinone besonders vorteilhafte pharmakologische Wirkungen aufweisen, durch die sie sich von den Verbindungen des europäischen Patentes 163 965 in überraschender Weise unterscheiden.

Gegenstand der Erfindung sind 6-Aryl-3[2H]pyridazinone der allgemeinen Formel I

worin einer der Substituenten R1 und R2 Methoxy, Difluormethoxy oder Ethoxy, und der andere C4-C7-Cycloalkoxy oder C3-C7-Cycloalkylmethoxy bedeutet, und ihre Salze mit Basen.

C4-C7-Cycloalkoxy steht beispielsweise für Cyclobutyloxy, Cyclopentyloxy, Cyclohexyloxy und Cycloheptyloxy, wovon Cyclopentyloxy bevorzugt ist.

C3-C7-Cycloalkylmethoxy steht beispielsweise für Cyclopropylmethoxy, Cyclobutylmethoxy, Cyclopentylmethoxy, Cyclohexylmethoxy und Cycloheptylmethoxy, wovon Cyclopropylmethoxy und Cyclobutylmethoxy bevorzugt sind.

Als Salze kommen Salze mit anorganischen und organischen Basen in Betracht. Besonders erwähnt seien die pharmakologisch verträglichen Salze der in der Galenik üblicherweise verwendeten anorganisch und organischen Basen. Pharmakologisch unverträgliche Salze, die beispielsweise bei der Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen im industriellen Maßstab als Verfahrensprodukte zunächst anfallen können, werden durch dem Fachmann bekannte Verfahren in pharmakologisch verträgliche Salze übergeführt. Als solche eignen sich beispielsweise wasserlösliche und wasserunlösliche Salze mit Basen, wobei als Kationen für die Salzbildung vor allem die Kationen der Alkalimetalle oder Erdalkalimetalle verwendet werden; es kommen jedoch auch die entsprechenden Kationen organischer Stickstoffbasen, wie Amine oder Aminoalkanole, Aminozucker etc. zur Anwendung. Beispielsweise seien die Salze von Natrium, Magnesium, Calcium, Dimethylamin, Diethylamin, Ethanolamin, Diethanolamin, Triethanolamin, Glucamin, N-Methylglucosamin genannt.

Eine Ausgestaltung (Ausgestaltung a) der Erfindung sind 6-Aryl-3[2H]pyridazinone der oben angegebenen allgemeinen Formel I, worin
R1 Methoxy, Difluormethoxy oder Ethoxy und
R2 C4-C6-Cycloalkoxy oder C3-C6-Cycloalkylmethoxy bedeutet,
und ihre Salze mit Basen.

Eine weitere Ausgestaltung (Ausgestaltung b) der Erfindung sind 6-Aryl-3[2H]pyridazinone der oben angegebenen allgemeinen Formel I, worin
R1 C4-C6-Cycloalkoxy oder C3-C6-Cycloalkylmethoxy und
R2 Methoxy, Difluormethoxy oder Ethoxy bedeutet,
und ihre Salze mit Basen.

Die Ausgestaltung b ist gegenüber der Ausgestaltung a bevorzugt.

Bevorzugte erfindungsgemäße Verbindungen sind solche der Formel I, worin einer der Substituenten R1 und R2 Cyclopentyloxy, Cycloheptyloxy, Cyclopropylmethoxy oder Cyclobutylmethoxy, und der andere Methoxy oder Difluormethoxy bedeutet, und ihre pharmakologisch verträglichen Salze mit Basen.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist die Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen bei der Behandlung oder Prophylaxe von Krankheiten, die auf der Erkrankung der Bronchien beruhen. Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist die Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen und ihrer pharmakologisch verträglichen Salze zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Erkrankungen der Bronchien.

Gegenstand der Erfindung ist ferner ein Verfahren zur Herstellung der 6-Aryl-3[2H]pyridazinone der allgemeinen Formel I und ihrer Salze mit Basen, das dadurch gekennzeichnet ist, daß man

a) ein 6-Aryl-tetrahydropyridazinon der allgemeinen Formel II

$$\begin{array}{c|c}
RI & H \\
N-N & 0
\end{array}$$
(II)

worin R1 und R2 die oben angegebene Bedeutung haben, oxydiert und gewünschtenfalls anschließend das erhaltene Pyridazinon in ein Salz überführt, oder daß man

b) eine Morpholinobuttersäure der allgemeinen Formel III

worin R1 und R2 die oben angegebene Bedeutung haben, mit Hydrazin umsetzt und gewünschtenfalls anschließend das erhaltene Pyridazinon in ein Salz überführt, oder daß man

c) eine Acrylsäure der allgemeinen Formel IV

worin R1 und R2 die oben angegebene Bedeutung haben, mit Hydrazin umsetzt und gewünschtenfalls anschließend das erhaltene Pyridazinon in ein Salz überführt.

Die Durchführung des Verfahrens gemäß Variante a), b) oder c) erfolgt auf eine Weise, wie sie z.B. im europäischen Patent 163 965 beschrieben ist. Bevorzugt wird das Verfahren gemäß Variante c) durchgeführt.

Die Ausgangsverbindungen der Formel II, III und IV sind bekannt oder sie können nach bekannten Verfahren hergestellt werden, wie sie z.B. im Europäischen Patent 163 965 beschrieben sind.

Die folgenden Beispiele dienen zur näheren Erläuterung der Erfindung. Schmp. bedeutet Schmelzpunkt, h steht für Stunde(n).

Beispiele

$\underline{6\text{-}(3\text{-}Cyclopropylmethoxy-4\text{-}difluormethoxyphenyl})\text{-}3\,\text{[2H]}\,pyridaz\,inon}$

22 g 3-Cyclopropylmethoxy-4-difluormethoxy-acetophenon werden bei Raumtemperatur zu einer Lösung von 15,8 g Glyoxylsäuremonohydrat in 15 ml Dioxan gegeben. Unter kräftigem Rühren und Stickstoffbegasung wird die Mischung für 3 h auf 100 C erhitzt und anschließend im Eisbad abgekühlt. Unter Eiskühlung werden 13 ml konz. wäßrige Ammoniaklösung so zugetropft, daß die Innentemperatur 40 C nicht übersteigt. Nach Zugabe von 8,6 g Hydrazinhydrat zur in situ gebildeten Acrylsäure wird für 1 h auf 80 C erhitzt. Nach dem Abkühlen und Zugabe von 200 ml Wasser und 200 ml gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung wird dreimal mit Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeengt. Das erhaltene Rohprodukt wird über eine Kieselgelsäule (Laufmittel: Acetonitril/Ammoniak 9:1) gereinigt und aus Essigester umkristallisiert. Man erhält 18,3 g (69 %) der Titelverbindung vom Schmp.

Auf analoge Weise erhält man die folgenden Pyridazinone:

6-(4-Cyclopropylmethoxy-3-difluormethoxyphenyl)-3[2H] pyridazinon, Schmp. $172^{\circ}C$

6-(3-Cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)-3[2H]pyridazinon, Schmp. 201° C

6-(3-Cycloheptyloxy-4-methoxyphenyl)-3[2H]pyridazinon, Schmp. 172°C

6-(3-Cyclobutylmethoxy-4-methoxyphenyl)-3[2H]pyridazinon, Schmp. 201°C

6-(3-Cycloheptyloxy-4-difluormethoxyphenyl)-3[2H]pyridazinon, Schmp. $139-140^{\circ}$ C

6-(3-Cyclopentyloxy-4-difluormethoxyphenyl)-3[2H]pyridazinon, Schmp. 113°C

Gewerbliche Anwendbarkeit

Die erfindungsgemäßen 6-Aryl-3[2H] pyridazinone besitzen wertvolle pharmakologische Eigenschaften, die sie gewerblich verwertbar machen. Sie zeichnen sich vor allem durch solche Eigenschaften aus, die sie für die Therapie von Atemwegserkrankungen verschiedener Genese geeignet erscheinen lassen. Insbesondere können entzündliche und allergeninduzierte Bronchialerkrankungen aufgrund der antiinflammatorischen und broncholytischen Wirksamkeit der erfindungsgemäßen Verbindungen behandelt werden, wobei die vergleichsweise überraschend starke antientzündliche Wirkung der erfindungsgemäßen Verbindungen besonders hervorgehoben werden soll. Daneben zeichnen sich die erfindungsgemäßen Verbindungen durch eine geringe Toxizität, eine große therapeutische Breite und das Fehlen wesentlicher Nebenwirkungen aus.

Die broncholytische und antiinflammatorische Wirksamkeit der 6-Aryl-3[2H]pyridazinone ermöglicht ihren Einsatz in der Human- und Veterinärmedizin, wobei sie zur Behandlung und Prophylaxe von Krankheiten, die auf Erkrankungen der Bronchien beruhen, verwendet werden. Beispielsweise können akute und chronisch obstruktive Atemwegserkrankungen verschiedener Genese (Bronchitis, allergische Bronchitis, Asthma bronchiale) bei Mensch und Tier behandelt werden.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist daher ein Verfahren zur Behandlung von Säugetieren einschließlich Menschen, die an einer der oben genannten Krankheiten erkrankt sind. Das Verfahren ist dadurch gekennzeichnet, daß man dem erkrankten Säugetier eine therapeutisch wirksame und pharmakologisch verträgliche Menge einer oder mehrerer der erfindungsgemäßen Verbindungen verabreicht.

Weiterer Gegenstand der Erfindung sind die erfindungsgemäßen Verbindungen zur Anwendung bei der Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten, die auf Erkrankungen der Bronchien beruhen.

Ebenso betrifft die Erfindung die Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen zur Herstellung von Arzneimitteln, die zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten, die auf Erkrankungen der Bronchien beruhen, eingesetzt werden. Weiterhin sind Arzneimittel zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten, die auf Erkrankungen der Bronchien beruhen und die eine oder mehrere der erfindungsgemäßen Verbindungen und/oder ihre pharmakologisch verträglichen Salze enthalten, Gegenstand der Erfindung.

Die erfindungsgemäßen Arzneimittel werden nach an sich bekannten Verfahren hergestellt, wobei bezüglich der Zubereitungen, Dosierungen, Darreichungsformen etc. beispielsweise auf die Ausführungen im Europäischen Patent 163 965 verwiesen wird.

Patentansprüche

1. 6-Aryl-3[2H]pyridazinone der allgemeinen Formel I

$$R1$$
 $N-N$
 H
 (I)

worin einer der Substituenten R1 und R2 Methoxy, Difluormethoxy oder Ethoxy, und der andere C4-C7-Cycloalkoxy oder C3-C7-Cycloalkylmethoxy bedeutet, und ihre Salze mit Basen.

- 2. Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1, worin
- R1 Methoxy, Difluormethoxy oder Ethoxy und
- R2 C4-C6-Cycloalkoxy oder C3-C6-Cycloalkylmethoxy bedeutet, und ihre Salze mit Basen.
- 3. Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1, worin
- R1 C4-C6-Cycloalkoxy oder C3-C6-Cycloalkylmethoxy und
- R2 Methoxy, Difluormethoxy oder Ethoxy bedeutet, und ihre Salze mit Basen.
- 4. Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1, worin einer der Substituenten R1 und R2 Cyclopentyloxy, Cycloheptyloxy, Cyclopropylmethoxy oder Cyclobutylmethoxy und der andere Methoxy oder Difluormethoxy bedeutet, und ihre pharmakologisch verträglichen Salze mit Basen.
- 5. Verfahren zur Herstellung der 6-Aryl-3[2H]pyridazinone der allgemeinen Formel I nach Anspruch 1 und ihrer Salze mit Basen, dadurch gekennzeichnet, daß man

a) ein 6-Aryl-tetrahydropyridazinon der allgemeinen Formel II

$$\begin{array}{c}
R1 \\
N-N \\
\end{array}$$

$$\begin{array}{c}
H \\
0 \\
\end{array}$$
(II)

worin R1 und R2 die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben, oxydiert und gewünschtenfalls anschließend das erhaltene Pyridazinon in ein Salz überführt, oder daß man

b) eine Morpholinobuttersäure der allgemeinen Formel III

worin R1 und R2 die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben, mit Hydrazin umsetzt und gewünschtenfalls anschließend das erhaltene Pyridazinon in ein Salz überführt, oder daß man

c) eine Acrylsäure der allgemeinen Formel IV

worin R1 und R2 die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben, mit Hydrazin umsetzt und gewünschtenfalls anschließend das erhaltene Pyridazinon in ein Salz überführt.

6. Arzneimittel enthaltend eine oder mehrere Verbindungen nach einem der Ansprüche 1, 2, 3 oder 4 und/oder ihre pharmakologisch verträglichen Salze.

- 7. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1, 2, 3 oder 4 und/oder ihre pharmakologisch verträglichen Salze zur Anwendung bei der Behandlung und/oder Prophylaxe von Erkrankungen der Bronchien.
- 8. Verwendung der Verbindungen nach einem der Ansprüche 1, 2, 3 oder 4 und/oder ihrer pharmakologisch verträglichen Salze zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Erkrankungen der Bronchien.



PCT/EP 91/01942

International Application No

I. CLAS	I. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER (If several classification symbols apply, indicate all) 6					
According to international Patent Classification (IPC) or to both National Classification and IPC						
Int.	Cl. 5 CO7D237/14; A61k	(31/50				
II. FIELDS SEARCHED						
		entation Searched 7				
Classificati	on System	Classification Symbols				
Int. (Int. Cl. 5 C07D					
	Documentation Searched other					
	to the Extent that such Document	s are included in the Fields Searched *				
III. DOCU	MENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT					
Category •	Citation of Document, 11 with indication, where app	propriate, of the relevant passages 12	Relevant to Claim No. 13			
Х	EP,A,O 125 636 (BYK GULDEN LOM 21 November 1984 see claims	BERG CHEMISCHE FABRIK)	1,5-8			
A	EP,A,O 163 965 (BYK GULDEN LOME 11 December 1985 cited in the application see claims	1,5-8				
 Special categories of cited documents: 19 "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubte on priority claim(s) or which is cited to eatablish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "ET" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the cited to understand the principle or theory underlying the cited to understand the principle or theory underlying the cited to understand the principle or theory underlying the cited to understand the principle or theory underlying the cited to understand the principle or cannot be considered novel or cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. "A" document published after the international filing date 						
	Date of the Actual Completion of the International Search Date of Mailing of this International Search Report					
_	3 January 1992 (03.01.92) 23 January 1992 (23.01.92)					
Internationa	International Searching Authority Signature of Authorized Officer					
EUROPE	EUROPEAN PATENT OFFICE					

52161

ş

This annex lists the patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report.

The members are as contained in the European Patent Office EDP file on

The European Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information. 03/01/92

Patent document cited in search report	Publication date		Patent family member(s)	Publication date	
EP-A-0125636	21-11-84	AU-B- AU-A- CA-A- DE-A- WO-A- JP-T- US-A-	560607 2961784 1247100 3417391 8404521 60501258 4707481	09-04-87 04-12-84 20-12-88 15-11-84 22-11-84 08-08-85 17-11-87	
EP-A-0163965	11-12-85	AU-B- AU-A- CA-A- JP-A- US-A-	578947 4177585 1245651 60246375 4665074	10-11-88 14-11-85 29-11-88 06-12-85 12-05-87	

	4	INTERNATIONALER I	RECHERCHENBERICHT	PCT/EP 91/01942	
I. KLASSI	IFIKATION DES AN	DUNGSGEGENSTANDS (bei met	hreren Klassifikationssymbolen sind alle anzugeb	ben) ⁶	
I		klassifikation (IPC) oder nach der nation			
	1. 5 CO7D237/		· .		
II. RECHE	erchierte sachge	BIETE			
		Recherchiert	ter Mindestpriifstoff 7		
Klassifika	ationssytem		Klassifikationssymbole		
Int.Kl.	. 5	C07D			
			toff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese nierten Sachgebiete fallen ⁸		
- Police					
III. EINSCI	HLAGIGE VEROFFEN		n unter Angabe der maßgeblichen Teile 12	Bar Anenyuch Nr. U	
AJT.	Kennzacanung ne	Veromenticating , sower with annual services	Unter Angabe ser mangeniteren sens	Betr. Anspruch Nr. 13	
X	EP,A,O 1 FABRIK) siehe An	1,5-8			
A	EP,A,O 1 FABRIK) in der A siehe An	1,5-8			
		·	1. No. 1. No. 1. No. 2.	.1	
e Resorde	Veteonrien von ang	egebenen Veröffentlichungen ¹⁰ :	·		
"A" Verö	öffentlichung, die den al	illgemeinen Stand der Technik	T' Spätere Veröffentlichung, die nach den	m internationalen An-	
defin E Litera	niert, aber nicht als bes res Dokument, das jedoc	sonders bedeutsam anzuseben ist och erst am oder nach dem interna-	meldedatum oder dem Prioritätsdatum ist und mit der Anmeldung nicht kollid Verständnig der den Priorität an ausgeme	diert, soodern nur zum	
tiona "L" Verbi zweifi fentli nanni	tionalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu isszen, oder durch die das Veröf- fentlichungsdatum einer anderen im Rocherchenbericht ge- nannten Veröffentlichung beleet werden soll oder die aus einem				
"O" Verti eine l bezie	Offentlichung, die sich a Benutzung, eine Ausste eht	angegeben ist (wie ausgeführt) auf eine mündliche Offenbarung, tellung oder andere Maßnahmen	"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeu te Erfindung kann nicht als auf erfinde ruhend betrachtet werden, wenn die Ve einer oder menreren anderen Veröffent gorie in Verbindung gebracht wird und	erischer Tätigkeit be- eröffentlichung mit tlichungen eieser Kate-	
tum,		em internationalen Anmeldeda- ruchten Prioritätsdatum veröffent-	unen Fachmann naheliegend ist "A" Veröffentlichung, die Mitglied derzeibe	m Patentfamilie ist	
V. BESCHE	INIGUNG				

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

03.JANUAR 1992

Absendedatum des Internationalen Recherchenberichts 23. 01, 92

Internationale Recherchenbehörde

EUROPAISCHES PATENTAMT

Unterschrift des bevollmächtigten Bediensteten

DE JONG B.S.

Fernikati PCT/ISA/210 (Blatt 2) (James 1965)

ANHANG ZUM INTERNATIONALEN RECHERCHENBERICHT ÜBER DIE INTERNATIONALE PATENTANMELDUNG NR.

ΕP 9101942 SA 52161

In diesem Anhang sind die Mitglieder der Patentfamilien der im obengenannten internationalen Recherchenbericht angeführten Patentdoloumente angegeben.

Die Angaben über die Familienmitglieder entsprechen dem Stand der Datei des Europäischen Patentamts am Diese Angaben dienen nur zur Unterrichtung und erfolgen ohne Gewähr.

03/01/92

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie			Datum der Veröffentlichung	
EP-A-0125636	21-11-84	AU-B- AU-A- CA-A- DE-A- WO-A- JP-T- US-A-	560607 2961784 1247100 3417391 8404521 60501258 4707481	04 20 15 22 08	9-04-87 4-12-84 9-12-88 5-11-84 2-11-84 8-08-85 7-11-87	
EP-A-0163965	11-12-85	AU-B- AU-A- CA-A- JP-A- US-A-	578947 4177585 1245651 60246375 4665074	14 29 06	0-11-88 1-11-85 0-11-88 1-12-85 1-05-87	